

10.21.016

PCT/JP 03/08763

日本国特許 10703 PCT/PTO 12 JAN 2005
JAPAN PATENT OFFICE

10.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 7月12日

REC'D 29 AUG 2003

出願番号
Application Number: 特願 2002-204618

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP 2002-204618]

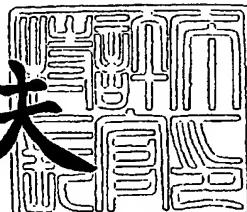
出願人
Applicant(s): 株式会社ツムラ

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 TMP0026
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 35/78
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町吉原 3586 株式会社ツムラ内
【氏名】 松本 和弘
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町吉原 3586 株式会社ツムラ内
【氏名】 丸山 英之
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町吉原 3586 株式会社ツムラ内
【氏名】 永野 芳彦
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町吉原 3586 株式会社ツムラ内
【氏名】 石丸 順之
【特許出願人】
【識別番号】 000003665
【氏名又は名称】 株式会社ツムラ
【代理人】
【識別番号】 100096714
【弁理士】
【氏名又は名称】 本多 一郎
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 026516
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9506109

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 漢方エキス含有錠剤組成物およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 漢方エキス粉末、纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムが配合されてなることを特徴とする漢方エキス含有錠剤組成物。

【請求項 2】 さらに、無水ケイ酸が配合されてなる請求項 1 記載の漢方エキス含有錠剤組成物。

【請求項 3】 前記纖維素グリコール酸の配合量が、前記漢方エキス粉末 100 重量部に対し 1 ~ 50 重量部である請求項 1 または 2 記載の漢方エキス含有錠剤組成物。

【請求項 4】 前記炭酸水素ナトリウムの配合量が、前記漢方エキス粉末 100 重量部に対し 1 ~ 50 重量部である請求項 1 ~ 3 のうちいずれか一項記載の漢方エキス含有錠剤組成物。

【請求項 5】 前記無水ケイ酸の配合量が、前記漢方エキス粉末 100 重量部に対し 25 ~ 100 重量部である請求項 2 ~ 4 のうちいずれか一項記載の漢方エキス含有錠剤組成物。

【請求項 6】 前記漢方エキス粉末が、葛根湯、葛根湯加川芎湯、乙字湯、安中散、八味地黄丸、大柴胡湯、小柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、黃連解毒湯、小青龍湯、防已黃耆湯、當帰芍藥散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、桂枝加龍骨牡蠣湯、麻黃湯、麥門冬湯、人參湯、白虎加人參湯、猪苓湯、補中益氣湯、六君子湯、釣藤散、防風通聖散、大黃甘草湯、小建中湯、大建中湯、牛車腎氣丸、人參養榮湯、三黃瀉心湯、柴芩湯、黃連湯、當帰建中湯、麻子仁丸、麻黃附子細辛湯、桂枝加芍藥大黃湯および桔梗湯からなる群から選択される少なくとも 1 種のエキス粉末である請求項 1 ~ 5 のうちいずれか一項記載の漢方エキス含有錠剤組成物。

【請求項 7】 漢方エキス粉末に無水ケイ酸および水を添加して搅拌造粒する工程と、得られた造粒物に纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムを混合する工程と、を含むことを特徴とする漢方エキス含有錠剤組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】**【発明の属する技術分野】**

本発明は漢方エキス含有錠剤組成物（以下、単に「錠剤組成物」とも称する）およびその製造方法に関し、詳しくは、崩壊性および溶出性に優れた漢方エキス含有錠剤組成物およびその製造方法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

漢方エキス粉末（以下、「エキス粉末」とも称する）を含有する錠剤の製造方法としては、一般に、エキス粉末を含む錠剤組成物の混合末を直接打錠して錠剤を形成する直接粉末打錠法と、エキス粉末を含有する小径の造粒物を形成した後、この造粒物を含む錠剤組成物の混合末を打錠して錠剤とする打錠方法とがある。

【0003】

漢方エキス粉末は吸水性が高いことから、製造上の取り扱い性等の観点からは水の添加を必要としない製造方法を用いることが好ましい。そのため、漢方エキスを含有する錠剤の製造においては、従来、混合末を直接打錠して錠剤を得る直接粉末打錠法が用いられることが多かった。

【0004】**【発明が解決しようとする課題】**

しかしながら、直接粉末打錠法を用いて製造された錠剤においては、漢方エキス粉末の結合性が強く、また、水の浸透性が悪いために一般的な膨潤性の崩壊剤の効果が低いことから、崩壊時間が長くなり、溶出性が低下する等の問題があり、実用上優れた錠剤を得ることができなかった。

【0005】

この問題を解決するために、錠剤中のエキス粉末の含有量を低減する、多量の賦形剤や崩壊剤、結合剤等を加えるなどの方法が試されているが、これらの方法では、錠剤の大型化を招いたり、崩壊剤が高価であるために製造コストが高くなるなどの問題があった。また、炭酸水素ナトリウムを加えて溶出性を改良した錠剤なども知られているが、十分な効果が得られるものではなかった。

【0006】

一方、造粒物を介して錠剤を製造する方法において、漢方エキス粉末を含有する造粒物を製造する際には、乾式破碎造粒法、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法等が用いられている。しかし、上述したように漢方エキス粉末は吸水性が高いので、これらの方において水を加えるとエキス粉末の結合力が高くなつて大きな塊状になりやすくなるため、造粒物の製造に際しては、水の添加量および速度を精密に制御する等の高度な技術やそのための設備等が必要となつてゐた。また、例えば、湿式押し出し造粒法においては、エタノール等の有機溶媒を使用することから最終製剤中の残留溶媒の問題があり、流動層造粒法においては、造粒中に造粒物の含水率を狭い範囲内で制御する必要があることから製造時間が長くなる等の問題があつた。

【0007】

そこで本発明の目的は、上述の問題点を解消し、漢方エキス粉末を含有させた場合における錠剤の崩壊性および溶出性を改良して、優れた崩壊性および溶出性を有する漢方エキス含有錠剤組成物およびその製造方法を提供することにある。

【0008】**【課題を解決するための手段】**

上記目的を達成するために、本発明者等は鋭意検討の結果、漢方エキス粉末に所定の化合物を配合することにより、崩壊性および溶出性を向上させた錠剤組成物が得られることを見出して、本発明を完成するに至つた。

【0009】

即ち、上記課題を解決するために、本発明の漢方エキス含有錠剤組成物は、漢方エキス粉末、纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムが配合されてなることを特徴とするものである。

【0010】

また、本発明の漢方エキス含有錠剤組成物の製造方法は、上記漢方エキス含有錠剤組成物を製造するにあたり、漢方エキス粉末に無水ケイ酸および水を添加して攪拌造粒する工程と、得られた造粒物に纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムを混合する工程と、を含むことを特徴とするものである。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明の具体的な実施の形態につき詳細に説明する。

本発明における漢方エキス粉末とは、通常の漢方処方から煎出した煎出液を濃縮および乾燥して得られるもので、例えば、葛根湯、葛根湯加川きゅう辛夷、乙字湯、安中散、八味地黄丸、大柴胡湯、小柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、黄連解毒湯、小青竜湯、防已黄耆湯、当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、桂枝加竜骨牡蠣湯、麻黄湯、麦門冬湯、人参湯、白虎加人参湯、猪苓湯、補中益氣湯、六君子湯、釣藤散、防風通聖散、大黃甘草湯、小建中湯、大建中湯、牛車腎氣丸、人参養榮湯、三黃瀉心湯、柴苓湯、黄連湯、当帰建中湯、麻子仁丸、麻黃附子細辛湯、桂枝加芍薬大黃湯および桔梗湯等のエキス粉末を挙げることができるが、これに制限されるものではない。また、その他1種または2種以上の生薬から煎出し、煎出液を濃縮乾燥して得られる生薬エキス粉末も含む。

【0012】

本発明においては、纖維素グリコール酸として、エーテル化度0.4～0.6のカルボキシメチルセルロースを好適に用いることができる。また、纖維素グリコール酸の配合量は、漢方エキス粉末100重量部に対して、好ましくは1～50重量部であり、より好ましくは10～40重量部である。纖維素グリコール酸の配合量が1重量部未満であると本発明の崩壊性および溶出性の向上効果が十分ではなく、一方、50重量部を超えてもやはそれ以上の効果は望めない。

【0013】

また、炭酸水素ナトリウムの配合量は、漢方エキス粉末100重量部に対して、好ましくは1～50重量部であり、より好ましくは5～30重量部である。炭酸水素ナトリウムの配合量が1重量部未満であると本発明の崩壊性および溶出性の向上効果が十分ではなく、一方、50重量部を超えてもやはそれ以上の効果は望めない。

【0014】

本発明の錠剤組成物に対しては、必要に応じて賦形剤や結合剤、流動化剤、滑沢剤等を添加することができ、これらには、糖や糖アルコールとして、乳糖、コ

ーンスター、マルトース、マンニトール等、デンプンやデンプン誘導体として、トウモロコシデンプン、デキストリン、アルファー化デンプン等、セルロースやセルロース誘導体として、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等、無機物質として、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が含まれる。

【0015】

本発明の錠剤組成物を直接粉末打錠法により製造する場合には、漢方エキス粉末に纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムを配合し、この混合物を打錠して錠剤を製造する。打錠する方法には特に制限はなく、一般的な打錠機を用いることができる。

【0016】

また、本発明の錠剤組成物を湿式造粒法により製造する場合には、纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムを配合するに先立って、漢方エキス粉末に対し無水ケイ酸および水を添加して攪拌造粒することが好ましく、これにより、錠剤組成物の崩壊性および溶出性を向上することができる。攪拌造粒は、高速攪拌造粒機にて水を滴下またはスプレーしながら行えばよい。その後、得られた造粒物に対し通常の乾燥、整粒を行ったのち、纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムを配合して打錠することで、本発明の錠剤組成物を得ることができる。

【0017】

漢方エキス粉末に対する無水ケイ酸の配合量は、漢方エキス粉末100重量部に対して25～100重量部とすることが好ましい。無水ケイ酸の配合量が少なすぎると得られる錠剤の崩壊性または溶出性の改善効果が低くなり、多すぎると錠剤が大型化するとともに製造コストが高くなるので、より好適な配合量は30～50重量部である。

【0018】

造粒時には、水に結合剤を加えて用いてもよい。結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。これらの結合剤を水に溶解または分散させて、結合剤の水溶液として添加することができる。

【0019】

水または結合剤水溶液の添加量は、漢方エキス粉末100重量部に対し好適には30～70重量部であり、上方より滴下またはスプレーにより添加するが、連続的にスプレーすると均一な粒度をもつ造粒物が得られるのでより好ましい。

【0020】

造粒時間は通常3～30分であり、これにより細粒状および／または顆粒状の造粒物が得られる。その後、得られた造粒物に対して乾燥および整粒を実施するが、乾燥および整粒の条件には特に制限はなく、一般的な乾燥機および整粒機を用いることができる。また、造粒法についても特に制限されることはなく、湿式造粒法等慣用の方法を適宜用いることができる。

【0021】

さらに、得られた造粒物に、纖維素グリコール酸と炭酸水素ナトリウムとを混合して打錠し、錠剤を製造する。打錠する方法には特に制限はなく、一般的な打錠機を用いることができる。

【0022】

なお、漢方エキス粉末に対する纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムの好適配合量は、上記いずれの製造方法を用いる場合においても前記範囲内で適切に決定することができ、また、上掲したような賦形剤や結合剤、流動化剤、滑沢剤等の他の添加剤を必要に応じて適宜添加できる点も変わりない。

【0023】

【実施例】

以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

実施例1

当帰芍薬散エキス粉末	100.0 重量部
カルボキシメチルセルロース（纖維素グリコール酸）	31.7 重量部
炭酸水素ナトリウム	14.9 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.5 重量部
軽質無水ケイ酸	0.4 重量部

【0024】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量330mgの錠剤を得た。

【0025】

比較例1-1

当帰芍薬散エキス粉末	100.0 重量部
結晶セルロース	47.0 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.5 重量部

【0026】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量330mgの錠剤を得た。

【0027】

比較例1-2

当帰芍薬散エキス粉末	100.0 重量部
結晶セルロース	32.2 重量部
炭酸水素ナトリウム	14.9 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.5 重量部

【0028】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量330mgの錠剤を得た。

【0029】

比較例1-3

当帰芍薬散エキス粉末	100.0 重量部
カルボキシメチルセルロース	31.7 重量部
結晶セルロース	15.3 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.5 重量部

【0030】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量330mgの錠剤を得た。

【0031】

実施例2

加味逍遙散エキス粉末	100.0 重量部
カルボキシメチルセルロース	31.7 重量部
炭酸水素ナトリウム	14.9 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.5 重量部
軽質無水ケイ酸	0.4 重量部

【0032】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量380mgの錠剤を得た。

【0033】

比較例2

加味逍遙散エキス粉末	100.0 重量部
結晶セルロース	47.0 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.5 重量部

【0034】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量380mgの錠剤を得た。

【0035】

実施例3

桂枝茯苓丸エキス粉末	100.0 重量部
カルボキシメチルセルロース	25.1 重量部
結晶セルロース	23.2 重量部
炭酸水素ナトリウム	16.7 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.7 重量部
軽質無水ケイ酸	0.5 重量部

【0036】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量330mgの錠剤を得た。

【0037】

比較例3

桂枝茯苓丸エキス粉末	100.0 重量部
結晶セルロース	65.6 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1.7 重量部

【0038】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量330mgの錠剤を得た。

【0039】

実施例4

大黄甘草湯エキス粉末100重量部および軽質無水ケイ酸30重量部を、高速攪拌造粒機を用いて、水50重量部をスプレーにより添加しながら造粒した。造粒時間は10分間とした。その後、乾燥、整粒を行い、造粒物を得た。なお、高速攪拌造粒機としては、株式会社パウレック製 バーチカルグラニュレーターFM-VG-25型を用いた。以下において同様である。

【0040】

上記造粒物	130 重量部
カルボキシメチルセルロース	39 重量部
炭酸水素ナトリウム	9 重量部
ステアリン酸マグネシウム	2 重量部

【0041】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量300mgの錠剤を得た。

【0042】

比較例4-1

大黄甘草湯エキス粉末	100 重量部
結晶セルロース	78 重量部
ステアリン酸マグネシウム	2 重量部

【0043】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠

剤重量300mgの錠剤を得た。

【0044】

比較例4-2

上記実施例4の造粒物	130重量部
結晶セルロース	48重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部

【0045】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量300mgの錠剤を得た。

【0046】

比較例4-3

上記実施例4の造粒物	130重量部
結晶セルロース	39重量部
炭酸水素ナトリウム	9重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部

【0047】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量300mgの錠剤を得た。

【0048】

比較例4-4

上記実施例4の造粒物	130重量部
カルボキシメチルセルロース	39重量部
結晶セルロース	9重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部

【0049】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量300mgの錠剤を得た。

【0050】

実施例5

葛根湯エキス粉末100重量部および軽質無水ケイ酸30重量部を、高速攪拌造粒機を用いて、水48重量部をスプレーにより添加しながら造粒した。造粒時間は10分間とした。その後、乾燥、整粒を行って、造粒物を得た。

【0051】

上記造粒物	130重量部
カルボキシメチルセルロース	21重量部
炭酸水素ナトリウム	8重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部

【0052】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量380mgの錠剤を得た。

【0053】

比較例5

葛根湯エキス粉末	100重量部
結晶セルロース	59重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部

【0054】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量380mgの錠剤を得た。

【0055】

実施例6

柴胡桂枝湯エキス粉末100重量部および軽質無水ケイ酸30重量部を、高速攪拌造粒機を用いて、水53重量部をスプレーにより添加しながら造粒した。造粒時間は10分間とした。その後、乾燥、整粒を行って、造粒物を得た。

【0056】

上記造粒物	130重量部
カルボキシメチルセルロース	26重量部
炭酸水素ナトリウム	8重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部

【0057】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量380mgの錠剤を得た。

【0058】

比較例6

柴胡桂枝湯エキス粉末	100重量部
結晶セルロース	65重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部

【0059】

上記原料を混合したものを打錠用混合末とし、これを打錠機により打錠し、錠剤重量380mgの錠剤を得た。

【0060】

上記実施例1～実施例6および比較例1～6で得られた錠剤に対して崩壊試験を実施した。崩壊試験は、日本薬局方収載の崩壊試験法に従い行った。試験液には37℃の精製水を使用し、錠剤が崩壊するまでの時間を測定した。各検体について6個の錠剤の崩壊時間を測定し、その平均を算出した。

得られた試験結果を下記の表1中に示す。

【0061】

【表1】

実施例の錠剤	崩壊時間(分)	比較例の錠剤	崩壊時間(分)
実施例1	15	比較例1-1	65
		比較例1-2	31
		比較例1-3	55
		比較例2	58
実施例3	9	比較例3	41
実施例4	11	比較例4-1	73
		比較例4-2	80
		比較例4-3	46
		比較例4-4	40
実施例5	10	比較例5	68
実施例6	10	比較例6	82

【0062】

次に、上記実施例1～実施例6および比較例1-1～比較例6の各錠剤に対して溶出試験を実施した。溶出試験は、日本薬局方収載の溶出試験法第2法（パドル法）に従い、以下に示す条件で行った。

試験液 : 精製水

試験液量 : 900mL

液温 : 37°C

パドル回転速度 : 50min⁻¹

検出器 : UV (紫外線)

【0063】

得られた溶出試験の結果を下記の表2中に示す。また、実施例1および比較例1-1、1-2、1-3の溶出曲線を図1に、実施例2、3および比較例2、3の溶出曲線を図2に、実施例4および比較例4-1、4-2、4-3、4-4の溶出曲線を図3に、実施例5、6および比較例5、6の溶出曲線を図4に、夫々示す。

【0064】

【表2】

実施例及び比較例 の錠剤	溶出率 (%)			
	5分	10分	20分	30分
実施例1	58	90	101	100
比較例1-1	8	11	14	17
比較例1-2	22	45	79	97
比較例1-3	5	6	10	13
実施例2	65	93	98	99
比較例2	7	9	12	17
実施例3	42	72	99	100
比較例3	9	24	49	72
実施例4	53	96	100	100
比較例4-1	6	9	13	16
比較例4-2	4	6	11	14
比較例4-3	5	8	14	21
比較例4-4	16	26	39	49
実施例5	59	94	98	99
比較例5	6	8	12	15
実施例6	50	89	99	100
比較例6	5	10	19	28

【0065】

【発明の効果】

以上説明してきたように、本発明によれば、漢方エキス粉末に対し所定の化合物を配合することにより、優れた崩壊性および溶出性を有する漢方エキス含有錠剤組成物およびその製造方法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

実施例1および比較例1-1、1-2、1-3の錠剤の溶出曲線である。

【図2】

実施例2、3および比較例2、3の錠剤の溶出曲線である。

【図3】

実施例4および比較例4-1、4-2、4-3、4-4の錠剤の溶出曲線である。

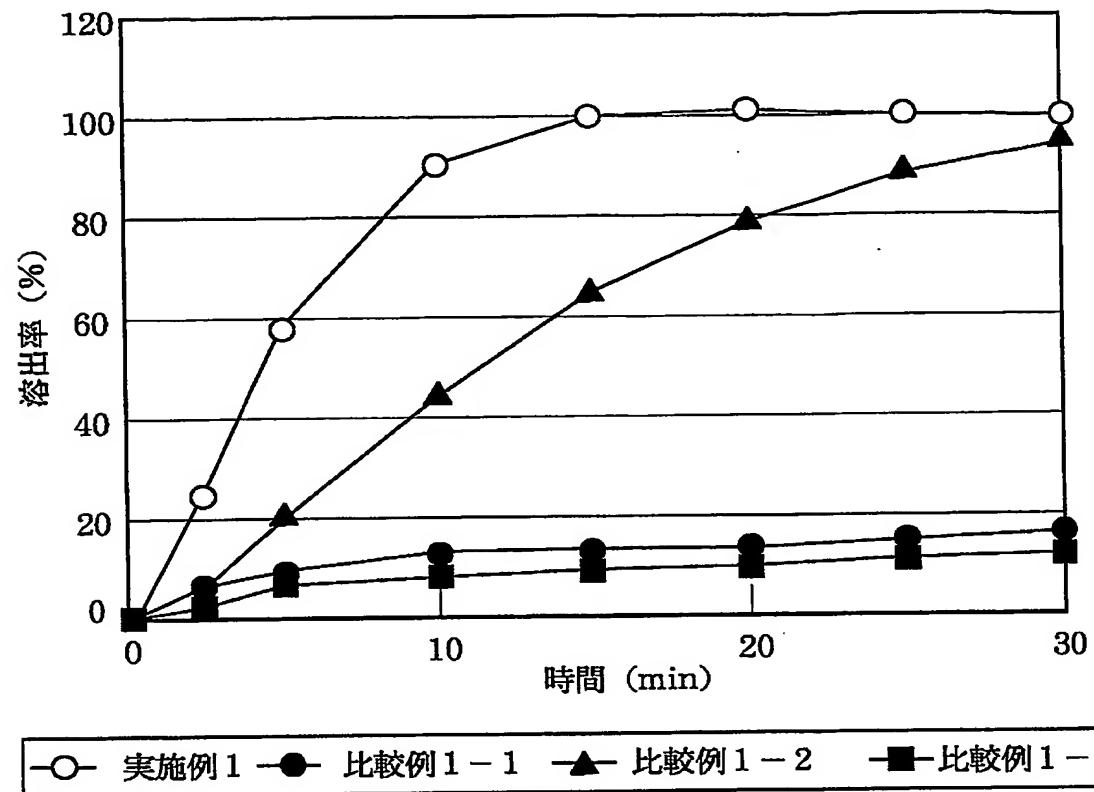
【図4】

実施例5、6および比較例5、6の錠剤の溶出曲線である。

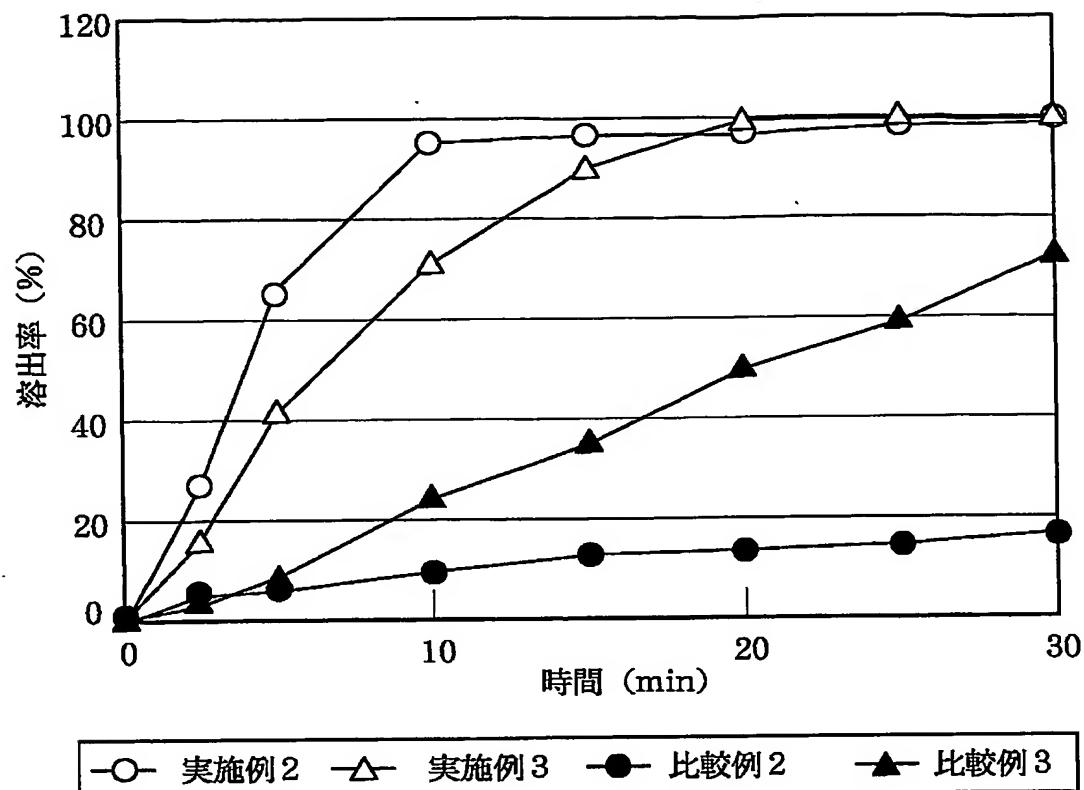
【書類名】

図面

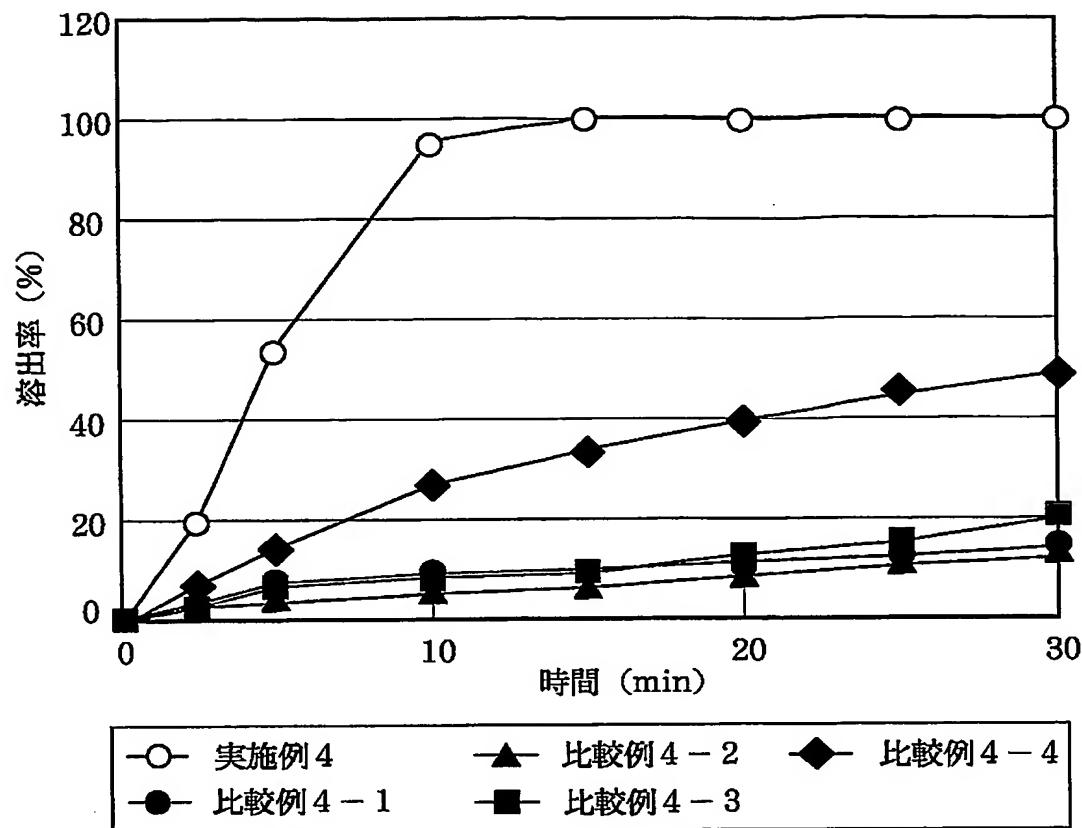
【図1】



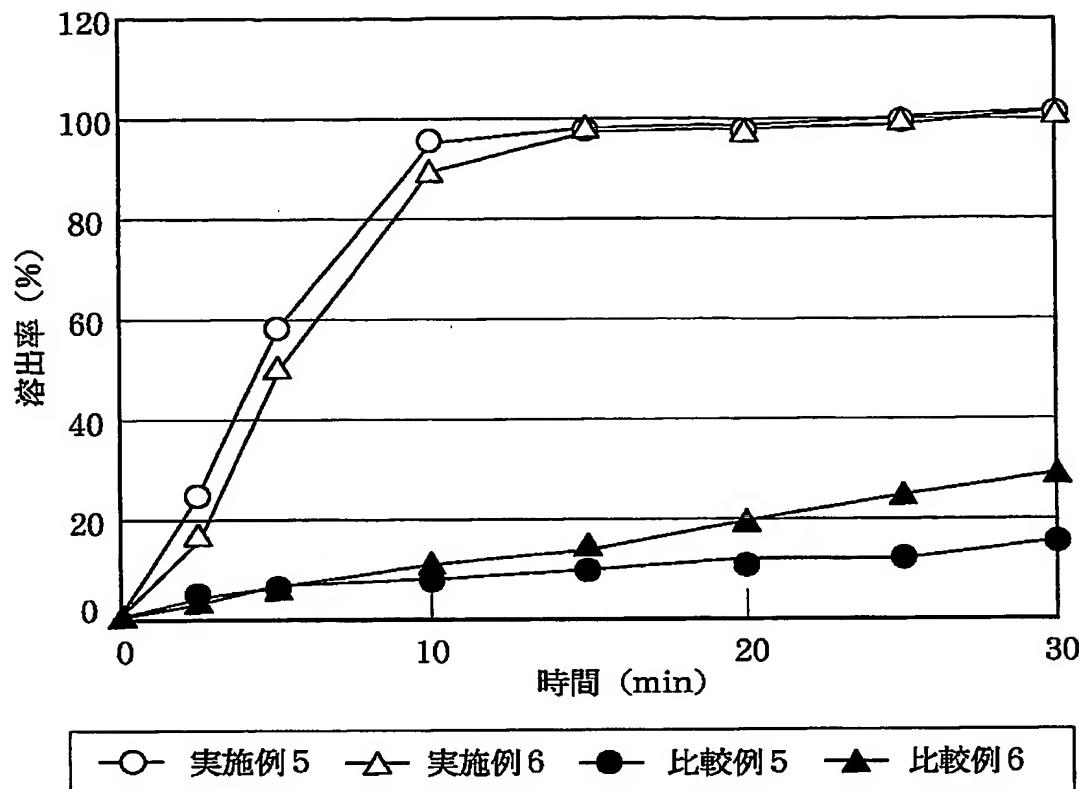
【図2】



【図3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 漢方エキス粉末に対し特定の化合物を配合することにより、優れた崩壊性および溶出性を有する漢方エキス含有錠剤組成物およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 漢方エキス粉末、纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムが配合されてなる漢方エキス含有錠剤組成物である。好ましくは、さらに、無水ケイ酸が配合されてなる。漢方エキス粉末に無水ケイ酸および水を添加して搅拌造粒する工程と、得られた造粒物に纖維素グリコール酸および炭酸水素ナトリウムを混合する工程と、を含む漢方エキス含有錠剤組成物の製造方法である。

【選択図】 図1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-204618
受付番号	50201027149
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 7月15日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 7月12日

次頁無

特願 2002-204618

出願人履歴情報

識別番号 [000003665]

1. 変更年月日 1995年 9月25日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都中央区日本橋3丁目4番10号
氏 名 株式会社ツムラ

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.